



REC'D 01 JUN 2004  
WIPO PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

# ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0300929

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 04. 09. napján 13533/03 iktatószám alatt,

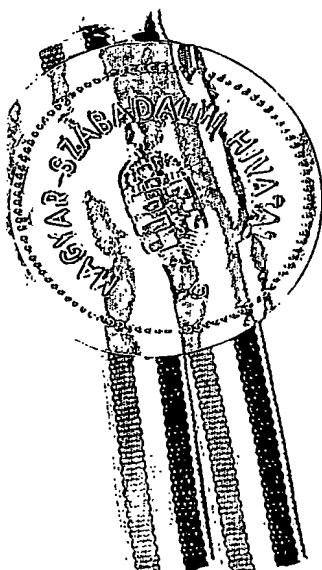
Fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény  
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 05. hó 13. napján

*Szabó Emilia*  
A kiadánya hiteléül: Szabó Emilia osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(b) OR (b)

NOT AVAILABLE COPY

P03 00929

2003 -04- 09

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

*Szolgálati találmány  
Fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény  
Richter Gedeon Végészeti Gyár Rt., Budapest*

A bejelentés napja: 2003.04.09.

A találmány tárgya új fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény.

Ismert, hogy a tolperison (kémiai nevén: 2-metil-1-(4-metil-fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanon) az évtizedek óta forgalomban lévő Mydeton nevű gyógyszerkészítmény hatóanyaga. Gyógyszerhatástani szempontból a tolperison egy centrális támadáspontú izomrelaxáns. Indikációját fájdalmas izomspazmussal járó körképek jelentik, mint például a lumbágó, a gerincvelői vagy agyi traumát, agyvérzést, vagy perinatális fejsérüléseket követő spasztikus állapotok, vagy szklerózis multiplex, amiotrófiás laterális szklerózis (ALS) és mások következményeként fellépő spasztikus állapotok.

A centrális támadáspontú izomrelaxánsok hatásmechanizmusa nem egységes. Ismeretesek GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, alfa<sub>2</sub> vagy NMDA receptoron ható, valamint a feszültségfüggő Na<sup>+</sup> és Ca<sup>2+</sup> csatorna gátlásával működő izomrelaxánsok. A tolperison biztonságosan alkalmazható gyógyszer, mellékhatásai enyhék. Biohasznosulása emberben meglehetősen alacsony; 16-20 %.

Érdemes megjegyezni, hogy a tolperison hatékony fájdalomcsillapító voltára nincs egyértelmű klinikai bizonyíték.

Ismert, továbbá az is, hogy a dextrometorfán (kémiai nevén: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfinán) a kodeinhez hasonló szerkezetű molekula. A klinikai gyakorlatban köhögéscsillapításra alkalmazzák. Biztonságos gyógyszer, kevés mellékhatása van, a gyermekgyógyászatban is használják. Nagyon kevés gyógyszerinterakciója ismert; tulajdonképpen csak egyetlen klinikai kölcsönhatásról tudunk; MAO-bénítókkal nem szabad együtt adni.

A dextrometorfán efedrinnel vagy acetaminofennel kombinált készítményei is forgalomban vannak, amelyek bronchus tágítást okoznak és a köhögéssel járó megfázásos tüneteket enyhítik.

A dextrometorfán hatásmechanizmusát tekintve NMDA-antagonistaként ismert, de egyéb hatásai is jelentősek. Fő metabolitja a dextrorfan még kifejezettebb NMDA antagonista hatású. A dextrometorfán minden ismert alkalmazásában erre a hatására hivatkoznak.

Megemlíjtük, hogy a fent említett NMDA-antagonizmus volt az alapja a morfin-dextrometorfán kombinációknak, amelytől azt reméltek, hogy a morfin iránt kialakuló toleranciát kivédené. Ez a klinikai vizsgálat azonban sikertelenül zárult.

Kiemeljük, hogy a dextrometorfán fájdalomcsillapító hatását több klinikai vizsgálatban is megpróbálták kimutatni. Krónikus fájdalommal járó körképekben a dextrometorfán nem

volt hatékony (Ben-Abraham és Weinbroum, Isr. Med. Assoc. J. 2000. 2, 708.) Emberen végzett akut ischémiás fájdalom modellen ugyancsak hatástalan volt a molekula (Plesan és mtsai., Acta Anaesthesiol. Scand. 2000. 44, 924.).

Egy másik humán tanulmányban is arról tudósítanak, hogy kísérletes emberi fájdalom modellben a dextrometorfán a klinikailag elfogadható dózis tartományban hatástalan (Kaippula és mtsai., Pharmacol. Biochem. Behav. 1995. 52, 611.). Nem találták szignifikáns analgetikus hatást klinikai vizsgálatokban a dextrometorfán-NSAID, dextrometorfán-propoxyphene vagy a dextrometorfán-morfin kombinációkkal sem (Mercandate és mtsai., J.Pain Symptom. Manage. 1998. 16, 317.). Gyermekken a perioperatív dextrometorfán alkalmazása nem javította a morfin vagy acetaminophen analgéziát (Rose és mtsai., Anesth. Analg. 1999. 88, 749.).

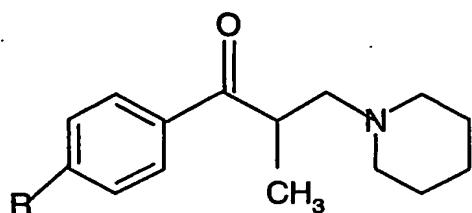
A fentiek alapján megállapítható, hogy a dextrometorfán önmagában vagy az eddig emberen vizsgált kombinációiban nem rendelkezik fájdalomcsillapító hatással. Indikációi között sem szerepel a fájdalom csillapítása. Spaszticitásra gyakorolt hatása ugyancsak ismeretlen és nem szerepel az indikációi között.

Találmányunk célja olyan hatóanyag-kombináció előállítása, amelynek révén jelentős fájdalomcsillapítás, illetve izomrelaxáns hatás érhető el.

Kezdeti, saját kísérleteinkben azt vizsgáltuk meg, hogy a dextrometorfán képes-e növelni a tolperison hatékonyságát. Hangsúlyozzuk, hogy a dextrometorfán és a tolperison közötti kölcsönhatásról sem a farmakológiai, sem a klinikai irodalom nem tudósít.

Meglepő módon, kísérleti eredményeink egy eddig nem ismert és nem várt potencírozó hatást bizonyítottak a spaszticitást modellező teszteken a két forgalomban lévő gyógyszer együttes alkalmazása esetén. Ezen túlmenően, pedig, egy olyan új – fájdalomcsillapító – hatás megjelenését ismertük fel, amely eddig nem volt ismert a két anyag külön-külön történő humán alkalmazásával kapcsolatban. Söt, ellenkezőleg; a szakirodalomból – mint említettük – a dextrometorfánról negatív humán kombinációs lehetőségeket írtak le eddig.

A fentiek alapján a találmány új fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként 70-95 tömeg % I általános képletű vegyületet, ahol a képletben R jelentése metil- vagy etilcsoport, és 5-30 tömeg% dextrometorfánt (kémiai nevén: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfinánt), valamint a gyógyszerkészítésben önmagában ismert segédanyagokat tartalmaz.



I

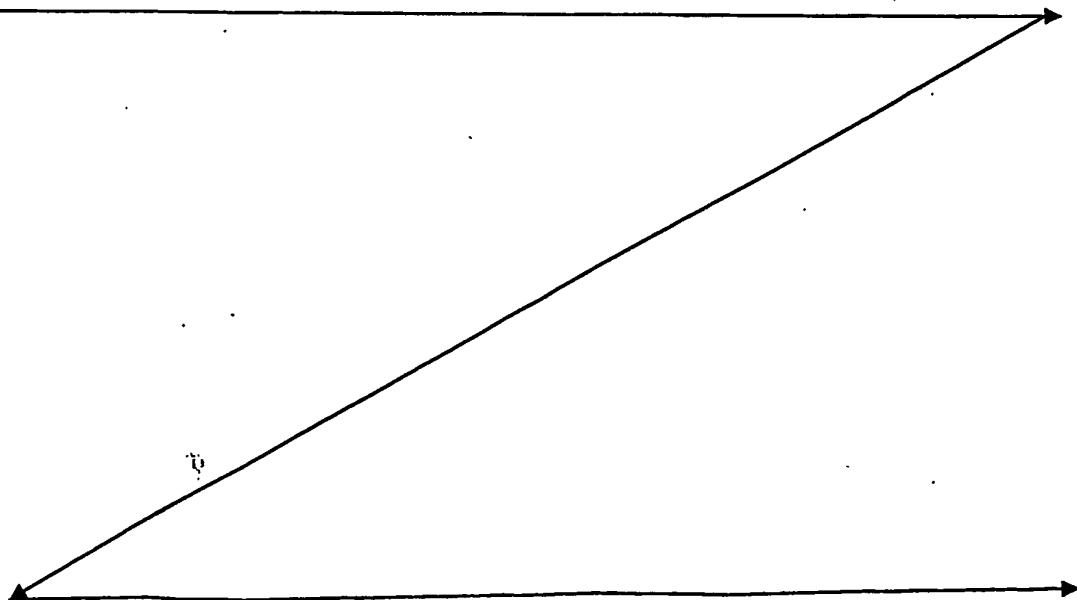
A találmány szerinti gyógyszerkészítmény I általános képletű vegyületként tolperisont ( kémiai nevén: 2-metil-1-(4-metil-fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanont ) – ahol a képletben R jelentése: metil-csoport – vagy eperisont ( kémiai nevén: 2-metil-1-(4-etil-fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanont ) – ahol a képletben R jelentése: etil-csoport – tartalmaz.

A találmány egy előnyös változatában a gyógyszerkészítmény hatóanyagként 80-90 tömeg % tolperisont és 10-20 tömeg % dextrometorfánt tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény egy egysége cél szerűen 150 mg tolperisont és 30 mg dextrometorfánt tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény adagolása orális úton történhet.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény előnyös hatását az alábbi kísérletekkel igazoljuk:



## A./

**Dextrometorfán hatása a tolperison izomrelaxáns, reflexgátló hatékonyságára****Izomrelaxás hatás vizsgálata****Tremor teszt egéren**

Az anyagok emberben megfigyelhető izomrelaxációs hatásának jellemzésére az állatkísérletben előidézett tremort csökkentő hatékonyságukat használjuk. A tremor indukálása a GYKI 20039 (3-(2,6-diklófenil)-2-iminotiazolidin) adásával lehetséges. A módszer leírása megtalálható: Kocsis P., Tarnawa I., Kovács Gy., Szombathelyi Zs., Farkas S., 2002; Acta Pharmaceut. Hung., 72:49-61; US 5340823, 1994, US 5198446, JP 1992270293, EP 0468825, 1990 HU 4647.

Kísérleteinkben megállapítottuk, hogy a GYKI 20039 10 mg/kg-os intraperitoneális dózisa egerekben intenzív tremort okoz, amely a 4-8. percben éri el a maximumát és 30-60 perc alatt cseng le. Az anyag hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de a LON-954 kódjelű tremorogén vegyülethez való strukturális hasonlóság a dopaminerg és szerotoninerg rendszeren keresztüli hatást valószínűsíti (Mohanakumar, K.P., Ganguly, D.K., 1989; Brain Res. Bull. 22: 191-5).

A GYKI 20039 hatására kialakuló tremor intenzitása különböző hatásmechanizmusú centrális izomrelaxánsokkal előkezelve dózisfüggően csökkenhető, tehát alkalmas ilyen anyagok hatékonyságának összehasonlítására. A módszert számos, forgalomban lévő izomrelaxánssal validáltuk (1. táblázat). Valamennyi vegyület dózisfüggő tremorgátlást okozott, melynek mértéke jól korrelált az adott izomrelaxáns antispasztikus klinikai hatékonyságával.

Jelen kísérletek célja annak előntése volt, hogy a tolperison hatását fokozza-e a vele együtt adott dextrometorfán. Mivel a dextrometorfán tolperison hatását fokozó tulajdonságát szerettük volna vizsgálni, úgy választottuk meg a körülményeket, hogy egy önmagában szignifikáns hatást nem produkáló dextrometorfán dózissal történjenek a vizsgálatok.

## 1.táblázat

Izomrelaxáns	Tremor gátlás ED <sub>50</sub> (mg/kg, i.p.)
Tolperison	60,0
Eperisone	51,8
Tizanidine	0,73
Baclofen	9,1
Mephenesin	81,5
Zoxazolamine	27,4
Diazepam	0,94
Afloqualon	11,1
Carisoprodol	128,8
Memantine	20,5

Különböző, izomrelaxáns hatású anyagok 50%-os tremorgátlást okozó dózisai

(A mérések intraperitoneális adagolással, 15 perces előkezeléssel folytak.)

A 2. és 3. táblázatok világosan mutatják, hogy a tolperison hatását a dextrometorfán - több dózisban vizsgálva – szignifikánsan növeli.

A dextrometorfán önmagában, 15 percjal a tremorogén anyag előtt intraperitoneálisan adva dózisfüggő tremorgátlást okozott, 24,4 mg/kg ED<sub>50</sub> értékkel. 10 perces előkezeléssel a 10 mg/kg dextrometorfán még nem okozott szignifikáns tremor gátlást, ezzel szemben mind a 40 mind a 60 mg/kg tolperison hatását szignifikánsan növelte (3. táblázat). Az önmagában adott tolperison ED<sub>50</sub> értéke az indukált tremor gátlására  $55,0 \pm 7,2$  mg/kg, míg 5:1 arányban dextrometorfánnal kombinálva a tolperison ED<sub>50</sub>-e  $33,0 \pm 0,7$  mg/kg. Ugyanez az ED<sub>50</sub> érték 10:1 arányú kombináció adásával  $26,6 \pm 4,7$  mg/kg, 20:1 arányú kombináció esetén  $34,4 \pm 6,8$  mg/kg.

## 2.táblázat

Tolperison (mg/kg, i.p.)	Dextrometorfán (mg/kg, i.p.)	Tremor gátlás (%)	S.E.M	P
60	0	48,3	7,4	
60	3	76,7	7,0	0,00165
60	6	79,6	4,8	0,000878
60	12	84,2	3,4	0,000265

60 mg/kg tolperison hatása önmagában, valamint 20:1; 10:1 és 5:1 arányban hozzáadott dextrometorfánnal tremor teszten. A dextrometorfán hozzáadása szignifikáns különbséget eredményez ( $p=0,00045$ ; ANOVA). A post hoc vizsgálatok Duncan's multiple range teszt felhasználásával készültek, a kombinációval kezelt csoportok eredményei a tolperisonnal kezelt csoport eredményeivel hasonlítottuk össze.

## 3.táblázat

Kezelés (i.p.)	Tremor gátlás (kontroll %-a)		N
	Átlag	S.E.M.	
10 mg/kg dextrometorfán	8	7	20
40 mg/kg tolperison	27	6	20
40 mg/kg tolperison + 10 mg/kg dextrometorfán	59	3	20
60 mg/kg tolperison	48	7	10
60 mg/kg tolperison + 10 mg/kg dextrometorfán	79	6	10

40 és 60 mg/kg tolperison hatásának növelése, az önmagában hatástalan 10 mg/kg dextrometorfán együttadásával. A dextrometorfán (10 mg/kg) szignifikánsan növelte a 40 mg/kg és a 60 mg/kg tolperison hatását ( $p<0,001$  és  $p<0,01$ ).

### Gerincvelő reflex gátlása, in vitro

A vizsgálatokat Otsuka és Konishi cikke alapján végeztük (Otsuka. és Konishi, Nature 1974. 252, 733.), kisebb módosításokkal (Kocsis és mtsai., Brain Res. Bull. 2003. in press).

A tolperison, vagy a rokon szerkezetű és hatású eperison (kémiai nevén: 2-metil-1-(4-etil-fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanon) az in vitro, hasított gerincvelői preparátumon vizsgálva jelentős gerincvelői reflex gátló hatással rendelkezik. Ez a vizsgálat széles körben alkalmazott eljárás a centrális izomrelaxánsok tesztelésére. Mivel a tremor mérés során az anyagok hatását nagymértékben befolyásolhatják metabolikus és farmakokinetikai faktorok, megvizsgáltuk a kombinációban adott anyagok hatását in vitro gerincvelő reflex preparátumon, amelyen a farmakodinámiás hatás vizsgálatát zavaró fenti faktorok nem érvényesülnek.

Jelen kísérletsorozatban megállapítottuk, hogy a dextrometorfán önmagában is rendelkezik reflex gátló hatással. Ezután felvettük a dextrometorfán dózis hatás görbéjét önmagában és tolperison, illetve eperison jelenlétében. A kontroll kísérletben megmértük 0,25; 0,5 és 1  $\mu\text{M}$  dextrometorfán hatását. Ezt követően, újabb kísérletekben először 25  $\mu\text{M}$  tolperisont, vagy 20  $\mu\text{M}$  eperisont adtunk a perfúziós folyadékhoz, és az ennek hatására kialakuló egyensúlyi helyzetet tekintve kiindulási értéknek, vettük fel a dextrometorfán dózis-hatás görbéjét. A monoszinaptikus reflexre gyakorolt hatást vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a tolperison jelenlétében adott dextrometorfán mintegy négyszer hatékonyabb volt, mint az önmagában adott. Az eperison dextrometorfánt potencírozó hatása a még kifejezettebb volt (lásd: 4.táblázat).

Kimutattuk a potencírozást fordított kísérleti elrendezésben is, összehasonlítva a tolperison önmagában felvett dózis-hatás görbéjét a 0,25  $\mu\text{M}$  dextrometorfán jelenlétében felvett dózis hatás görbével (lásd: 5.táblázat).

## 4.táblázat

dextrometorfán koncentráció ( $\mu\text{M}$ )	Önmagában			25 $\mu\text{M}$ tolperison mellett			20 $\mu\text{M}$ eperison mellett		
	Gátlás (%)	S.E.M.	N	Gátlás (%)	S.E.M.	N	Gátlás (%)	S.E.M.	N
0,25	20,73	5,27	5	36,24	8,51	5	56,61	8,49	4
0,5	36,59	8,71	5	59,41	8,06	5	77,97	4,67	4
1	40,94	20,35	3	78,22	0,86	3	85,09	3,01	4

Az önmagában, valamint tolperison és eperison jelenlétében adott dextrometorfán reflexgátló hatása. A tolperison jelenléte mintegy negyedére csökkentette a dextrometorfán  $\text{IC}_{50}$  értékét (dextrometorfán önmagában:  $\text{IC}_{50} = 1,56 \mu\text{M}$ ; dextrometorfán tolperison mellett:  $\text{IC}_{50} = 0,38 \mu\text{M}$ ), vagyis megnégyszerezte az anyag hatékonyságát. A két görbe között szignifikáns az eltérés (ANOVA Duncan's multiple range teszt,  $p=0,003259$ ). Az eperison jelenléte szintén csökkentette a dextrometorfán  $\text{IC}_{50}$  értékét (dextrometorfán eperison mellett:  $\text{IC}_{50} = 0,19 \mu\text{M}$ ). A kontrollhoz képest szintén szignifikáns az eltérés (ANOVA Duncan's multiple range teszt,  $p=0,000198$ ).

## 5. táblázat

tolperison koncentráció ( $\mu\text{M}$ )	Önmagában			0,25 $\mu\text{M}$ dextrometorfán mellett		
	Gátlás (%)	S.E.M.	N	Gátlás (%)	S.E.M.	N
25	26,97	6,35	4	71,23	4,42	4
50	48,61	8,72	4	84,71	3,47	4
100	70,30	8,74	4	-	-	-

Az önmagában és a dextrometorfánnal együtt adott tolperison reflexgátló hatása. A dextrometorfán jelenléte mintegy negyedére csökkentette a tolperison  $\text{IC}_{50}$  értékét (tolperison önmagában:  $\text{IC}_{50} = 52,4 \mu\text{M}$ ; tolperison dextrometorfán mellett:  $\text{IC}_{50} = 11,4 \mu\text{M}$ ; sigmoid illesztés), vagyis mintegy megötszörözte az anyag hatékonyságát. A két görbe között szignifikáns az eltérés (ANOVA Duncan's multiple range teszt,  $p=0,000189$ ).

A fenti mérések egyértelműen bizonyítják, hogy a tolperison és dextrometorfán között potencírozó jellegű, farmakodinámiás kölcsönhatás áll fenn.

### Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata

#### Patkány allodinia modell

Kísérleteinkben a Bennet-Xie féle modellt alkalmaztuk (G.J. Bennett, Y.-K. Xie, Pain 33: 87-107; 1988). 0,9; 1,2; 1,8; 3,6; 5,4; 6,9; 8,9; 12 és 20 g-ra kalibrált von Frey filamentekkel mértük a válaszreakció küszöbértékét. A 20 g-os nyomásra sem reagálóknál 21 g-os értékkel számoltunk.

Ebben az allodinia modellben a tolperison erőteljes fájdalomcsillapító hatást fejtett ki. A dextrometorfán 10 mg/kg-ban gyakorlatilag hatástalannak bizonyult, ugyanakkor növelte a tolperison hatékonyságát (lásd: 6.táblázat).

6. táblázat

	Kontroll N=8		Dextrometorfán 10 mg/kg; N=7		Tolperison 20 mg/kg; N=7		Kombináció N=7	
	Küszöbérték (g)							
Idő (perc)	átlag	S.E.M.	átlag	S.E.M.	átlag	S.E.M.	átlag	S.E.M.
0	2,92	0,23	3,26	0,52	3,6	0,56	3,86	0,47
10	5,21	0,40	7,57	0,75	14,89	2,57	19,71	1,29
20	3,94	0,27	6,03	0,83	10,31	2,60	18,2	2,14

Az önmagában és a dextrometorfán jelenlétében adott tolperison anti-allodiniás fájdalomcsillapító) hatása. A csoportok között 10 és 20 percnél szignifikáns a különbség (Kruskal-Wallis ANOVA, 0 perc:  $p=0,9135$ ; 10 perc:  $p=0,0004$ ; 20 perc:  $p=0,0024$ ). Csúcshatásában a dextrometorfán nem okozott szignifikáns különbséget ( $p=0,07$ ; Mann-Whitney U teszt), míg a tolperison ( $p=0,0059$ ; Mann-Whitney U teszt) és a dextrometorfánnal alkotott kombinációja ( $p=0,00031$ ; Mann-Whitney U teszt) igen. A kombináció hatása szignifikánsan erősebb volt, a tolperisonhoz képest ( $p=0,026$ ; Mann-Whitney U teszt).

## C./

**A farmakológiai eredmények értékelése**

A tremor teszt eredményei azt mutatják, hogy a dextrometorfán önmagában szignifikáns hatást még nem produkáló dózisban növeli a tolperison központi izomrelaxáns (állatkísérletben tremorgátló), antispasztikus hatását. A dextrometorfán az 1:19 aránytól egészen az 1:4 arányig adva a tolperison mellé, szignifikánsan potencírozza annak hatását. A gerincvelői gátlást vizsgáló kísérletben is hasonló eredményeket kaptunk; a dextrometorfán tolperison jelenlétében adva, erősebb gátlást okoz, mint önmagában, és ez a reláció fordított esetben is fennáll.

A kombináció fájdalomcsillapító hatását vizsgálva allodinia teszten, a dextrometorfán hatástanlan dózisa szignifikánsan növelte a tolperison fájdalomcsillapító hatását. Ebben az esetben 1:2 volt a dextrometorfán:tolperison kombináció aránya.

Kísérleteink alapján tehát megállapíthatjuk, hogy a dextrometorfán és a tolperison illetve a dextrometorfán és (a tolperisonhoz hasonló szerkezetű és hatásmechanizmusú) eperison között potencirozó jellegű – tehát az additív hatásnál nagyobb effektus – áll fenn, egy széles tartományban (1:2-től 1:20-ig), ami jelentős előnyt jelenthet a humán terápiában.

## D./

**Klinikai tapasztalatok**

Kis betegszámmal végzett klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy a tolperison:dextrometorfán 5:1 fix dózisú kombináció potenciális előnyöket jelent fájdalommal járó neurológiai indikációkban.

Kísérleteinkben 14, krónikus – legalább 3 hónapja tartó – fájdalomban szenvedő beteg részesült napi háromszori 150 mg tolperison és 30 mg dextrometorfán kezelésben. A maximális és az átlagos fájdalom mértéke 12 betegben csökkent, rosszabbodás egy esetben sem volt megfigyelhető. A kezelés megszakítását szükséges tevő mellékhatás nem volt észlelhető. A kezelés időtartama 1 és 3 hét között változott.

A betegek szerint a fájdalom csökkenése a kombinációs kezelés kezdetét követő néhány nap múlva következett be. A fájdalom etiológiai hátterében radikulopátia, mitokondriális miopátia, diabeteses és paraneoplasztikus polineuropátia, fibromialgia, Stiffman-szindróma állt.

Találmányunk szerinti gyógyszerkombináció előnyeit az alábbiakban foglaljuk össze:

Egyes fájdalommal vagy spaszticitással járó kórképek kezelése a mai klinikumban nem megoldott. Az itt leírtak alapján a tolperison és dextrometorfán fix kombinációja új, hatékonyabb gyógyszerkészítmény alapját képezheti egyes fájdalommal és/vagy spaszticitással járó kórképek kezelésére.

A találmány szerinti kombináció in vitro és in vivo állatkísérletek alapján jelentős antispasztikus és fájdalomcsillapító hatással bír, amely nagyobb, mint a két komponens külön – külön mért hatásainak összege. Ennek alapján a tolperison-dextrometorfán kombináció, illetve az eperison-dextrometorfán kombináció olyan antispasztikus készítmények alapját képezheti, amelyek kisebb metabolikus terhelés mellett ér el azonos nagyságú hatást, illetve azonos dózis esetén nagyobb hatást, mint az önmagában alkalmazott tolperison vagy eperison elérne.

Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a kombináció alkalmazásával egy új hatás – a fájdalomcsillapítás – jelenik meg, amely sem a tolperison, sem a dextrometorfán terápiás indikációi között nem szerepel. Így a tolperison és az eperison monoterápia által hatásosan nem kezelhető spaztikus állapotokon kívül a két készítmény indikációiban nem szereplő, különféle eredetű fájdalmak is kezelhetővé válhatnak.

A kétféle komponens legkedvezőbb aránya függhet a vizsgált faj metabolikus tulajdonságaitól; a kombináció aránya 20:1 és 2:1 között van ahol a tolperison, illetve eperison a nagyobb mennyiségen jelenlévő komponens. Emberben a tolperison és dextrometorfán vonatkozásában az alkalmazott 5:1 arány biztató eredményeket mutatott.

A dextrometorfán, illetve a tolperison és az eperison nem mutatnak inkompatibiliszt egymás iránt és a gyógyszertechnológia szokásos eszközeivel - két aktív komponensem meghatározott arányban tartalmazó - készítmény formulálható belőlük

A találmány szerinti készítményt az alábbi példákon mutatjuk be:

1. példa

10 tabletta állítunk elő a következőkben felsorolt komponensek homogenizálásával és granulálásával. A kapott tabletta 1 g-osak.

dextrometorfán	0,3 g
tolperizon	1,5 g
laktóz	1,05 g
mikrokristályos cellulóz	0,55 g
PVP (polivinilpirrolidon)	0,16 g
magnézium-sztearát	0,4 g
UAP (ultraamilopektin)	6,4 g

2. példa

10 tabletta állítunk elő a következőkben felsorolt komponensek homogenizálásával és granulálásával. A kapott tabletta 1 g-osak.

dextrometorfán	0,15 g
tolperizon	1,5 g
laktóz	1,05 g
mikrokristályos cellulóz	0,55 g
PVP (polivinilpirrolidon)	0,16 g
magnézium-sztearát	0,4 g
UAP (ultraamilopektin)	6,55 g

3. példa

10 tablettát állítunk elő a következőkben felsorolt komponensek homogenizálásával és granulálásával. A kapott tabletták 1,5 g-osak.

dextrometorfán	0,3 g
tolperizon	3,0 g
laktóz	1,05 g
mikrokristályos cellulóz	0,55 g
PVP (polivinilpirrolidon)	0,16 g
magnézium-sztearát	0,4 g
UAP (ultraamilopektin)	9,9 g

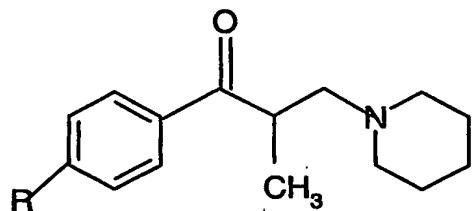
4. példa

10 tablettát állítunk elő a következőkben felsorolt komponensek homogenizálásával és granulálásával. A kapott tabletták 1 g-osak.

dextrometorfán	0,6 g
tolperizon	1,5 g
laktóz	1,05 g
mikrokristályos cellulóz	0,55 g
PVP (polivinilpirrolidon)	0,16 g
magnézium-sztearát	0,4 g
UAP (ultraamilopektin)	6,1 g

**Szabadalmi igénypontok**

1. Fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 70-95 tömeg % I általános képletű vegyületet, ahol a képletben R jelentése metil- vagy etilcsoport, és 5-30 tömeg% dextrometorfánt (kémiai nevén: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfinánt), valamint a gyógyszerkészítésben önmagában ismert segédanyagokat tartalmaz.



I

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy I általános képletű vegyületként tolperisont (kémiai nevén: 2-metil-1-(4-metil-fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanont) – ahol a képletben R jelentése: metil-csoport – vagy eperisont (kémiai nevén: 2-metil-1-(4-etil-fenil)-3-(1-piperidinil)-1-propanont) – ahol a képletben R jelentése: etil-csoport – tartalmaz.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 80-90 tömeg % tolperisont és 10-20 tömeg % dextrometorfánt tartalmaz.

4. Az 1.-3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény egy egysége, azzal jellemezve, hogy 150 mg tolperisont és 30 mg dextrometorfánt tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy adagolása per os történik.



RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYÁR R.T.

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Dr. Polgár István

osztályvezető

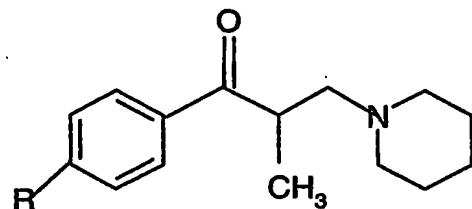
## Kivonat

### Fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény

Bejelentő: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

A bejelentés napja: 2003.04.09.

A találmány tárgyát fájdalomcsillapító és/vagy izomrelaxáns hatású gyógyászati készítmény képezi, mely hatóanyagként 70-95 tömeg % I általános képletű vegyületet, ahol a képletben R jelentése metil- vagy etilcsoport, és 5-30 tömeg% dextrometorfánt (kémiai nevén: (+/-)-3-metoxi-17-metilmorfinánt), valamint a gyógyszerkészítésben önmagában ismert segédanyagokat tartalmaz.



I

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.  
As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**